

Digitoxin の致死量に及ぼすカルシウム及びカリウムの影響

田 辺 恒 義 水 上 勝 太 郎 三 宅 宏 一

渡 辺 太 郎 尾 谷 清

札幌医科大学薬理学教室 (主任 田辺教授)

Influences of Calcium and Potassium on the Lethal Dose of Digitalis in Guinea Pigs and Cats

By

TSUNEYOSHI TANABE, KATSUTARÔ MIZUKAMI, KÔICHI MIYAKE,
TARÔ WATANABE and KIYOSHI OTANI

Department of Pharmacology, Sapporo University of Medicine

(Chief: Prof. T. TANABE)

Loewi^{1),2)} は Strophanthin の心臓作用がカルシウムイオン (以下 Ca と略す) の濃度によつて左右され、且つ Strophanthin と Ca との心臓作用は本質的に類似であり、互に影響を及ぼし合うことを明かにした。そして彼は Digitalis 作用は心筋の Ca に対する感度増強によるとの学説を立てた。これを裏付けするような成績¹⁾⁻⁸⁾ は次々と発表された。

この学説はしかし全面的に支持されない根拠^{9),10)-15)} も多数発表された。Hoffmann¹¹⁾ は Ca 欠乏下で作用を表わし得ないのは Strophanthin と Digitalein のみであつて他のジギタリス製剤または配糖体は作用を現わすことを確かめ、配糖体は Ca の作用を一部補うが Loewi のように Ca に敏感にすることは無いと主張した。また Grünwald¹²⁾ は Scillaren の作用は Ca の作用と等しくないことを証明したし、Tominaga¹³⁾ は Strophanthin 作用を助けるものは Ca ばかりでなく Sr, Ba 及び Mg も同様に効くことを明かにした。特に Fischer¹⁴⁾ は広範な実験によつて Loewi の学説を反駁し、Nahum & Hoff¹⁵⁾ の成績もこの説に反する結果となつた。

今日では Digitalis の作用が Ca 感度増強に起因するとは一般に考えられていないが、しかし今日までには Digitalis 作用が心臓並びに血液の電解質濃度特に Ca と K との濃度比によつて影響を受けることは種々の角度¹⁶⁾⁻²¹⁾ から検討されてきた。Bower & Mengle²²⁾ は Digitalis 治療中に Ca 塩の静脈内注射を受けて死亡した症例について報告しており、Blumenfeld & Loewi²³⁾ は Digitalis が心臓の Ca 感度を増すことを強調し、Krantz & Carr²⁴⁾ は Digitalis によつて動員された Ca が ATP-ase の活性を増すことが両者の協力の機序であると述べている。さらに、

Sapeika²⁵⁾ は EDTA の注射によつて血清 Ca 減少を起して Digitalis 中毒の一時的救済の可能なことを報告した。

他方、K が過剰になると Digitalis 作用の抑制が起ることは多くの学者^{1),26)-29)} によつて確められており、その理由として Friedman & Bine²⁹⁾ は K が心筋の興奮性を抑制することと Digitalis 中毒によつて起つた心筋からの K 消失に対してその補充に役立つことを挙げている。最近 Hazard & Hazard³⁰⁾ は K が Digitoxin 致死量を増大することを報告している。

われわれは Ca 及び K の過剰が Digitoxin 致死量にどの程度の影響を与えるかについて実験を行つたのでここに報告する。

実験材料及び実験方法

実験動物として体重 2.0~3.2 kg の猫及び体重 280~810 g のモルモットを使用し、実験前 15 時間絶食せしめた。実験動物の麻酔には猫ではエーテル吸入を、モルモットでは体重 100 g 当り 0.2 g のウレタン皮下注射を行つた。

被検薬としては Lilly 製 Digitoxin と Merck 製 Digitalis を用いた。被検液は Digitoxin を無水アルコールで 0.1% としたものを原液とし、この原液を実験直前に塩類溶液で 10 倍に稀釈したものを使用した。塩類溶液としては次のものを用いた。即ち最初の実験では Lilly の Digitoxin を用い、これを CaCl₂ または KCl の 0.5% 溶液で 10 倍に稀釈したものを用いた。次の実験では Merck の Digitoxin を用い、1.6% CaCl₂ または 1.15% KCl の液にそれぞれ等量の 0.9% NaCl 液を混じた塩類液を用いて原液を 10 倍に稀釈したものを使用した。一定量の被検液を 5 分置きに cc/m の速さで猫では股静脈内に、モルモット

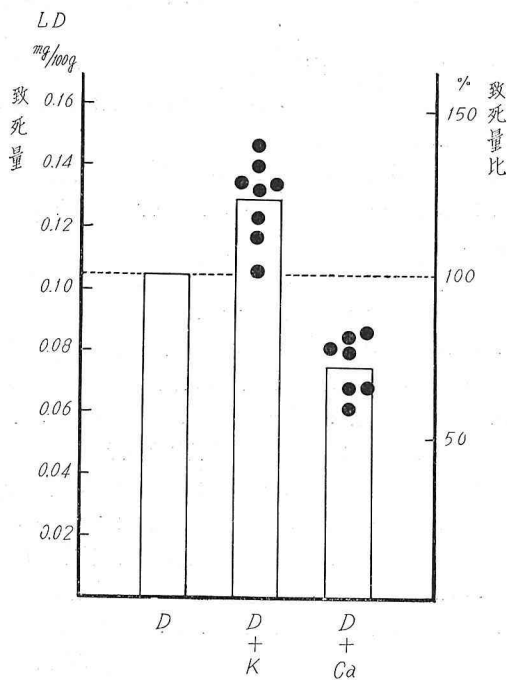
では外頸静脈内に注射を行い、心臓停止までに要した全注射量から単位体重 (猫では kg, モルモットでは 100 g) 当りの Digitoxin 致死量を求めた。なお 1 回注射量は注射開始後 30~60 分位で心臓停止が起るよう決めておき、各実験例における注射量を実験途中で変更しないようにした。

心臓停止の判定は猫では実験経過中絶えず聴診にて心音を聴き、聴取不能となつた後開胸し直接に心臓停止の瞬間を確かめることによつて行い、モルモットでは心電図撮影により行つた。なお、モルモットでは注射回数が進むにつれて心臓停止に先立ち呼吸停止を起すことがあるので、これを防ぐために適当な時期から人工呼吸を行つた。猫では呼吸停止は心臓停止の後に起る故人工呼吸の必要はなかつた。

対照として 0.1% Digitoxin 原液を 0.9% 食塩水で (但し Lilly の Digitoxin の場合にはリンゲル液で) 10 倍に稀釈した液を用いてこれと同じ方法で注射し Digitoxin 致死量を求めた。

実験成績

A. モルモットについての実験

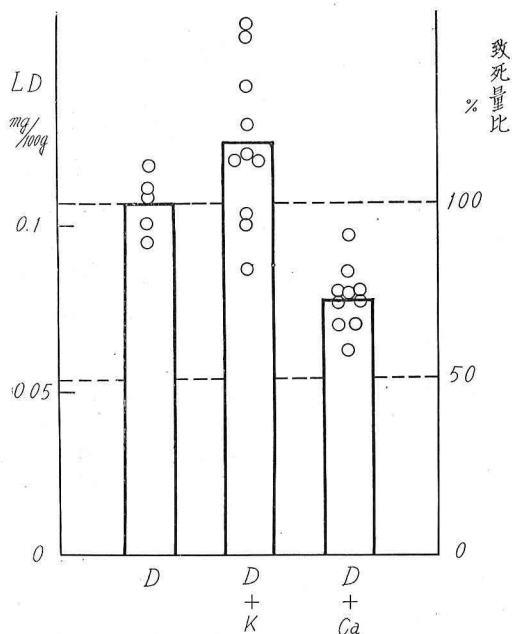


第1図 CaCl_2 及び KCl の 0.5% 溶液による Digitoxin 致死量の変化 (モルモット)

D: Digitoxin in Ringer solution.

D+K: Digitoxin in 0.5% KCl solution.

D+Ca: Digitoxin in 0.5% CaCl_2 solution.



第2図 Ca 及び K の Digitoxin 致死量に及ぼす影響 (モルモット)

D: Digitoxin in 0.9% NaCl solution.

D+K: Digitoxin in isotonic solution containing KCl (0.58%) and NaCl (0.45%).

D+Ca: Digitoxin in isotonic solution containing CaCl_2 (0.8%) and NaCl (0.45%).

1) 低張液を用いた場合: 先ず Lilly 製 Digitoxin を用いて実験を行つた。この場合には Digitoxin 原液を 0.5% CaCl_2 溶液又は 0.5% KCl 溶液を以て稀釈し、対照としてはリンゲル液で稀釈した。0.5% の CaCl_2 及び KCl の溶液は低張溶液である。なお CaCl_2 の併用実験の場合には、血液内 Ca 量を最初から特に高めて置く目的で、被検薬の注射を開始する直前に 1% CaCl_2 溶液の 1 cc を注射することとした。但し KCl の併用の場合にはかくの如き前処置を行わなかつた。得られた成績は第1図に示すとおりである。即ち Digitoxin 致死量は対照においては 2, 3 例の平均が 0.105 ± 0.014 mg/100 g ($0.079 \sim 0.134$ mg/100 g) であるのに対して、 CaCl_2 を併用した場合には 7 例の平均が、 0.075 ± 0.009 mg/100 g ($0.061 \sim 0.085$ mg/100 g) となつたし、 KCl を併用した場合は 8 例の平均が 0.129 mg/100 g ($0.105 \sim 0.146$ mg/100 g) となつた。今対照の致死量に対する百分比で示すと、 CaCl_2 の併用時には 71.4%, KCl の併用時には 122.9% となつた。即ち Digitoxin 致死量は CaCl_2 の併用により 28.6% の減を示し、 KCl の併用により 22.9% の増大を示した。

2) 等張液を用いた場合: 次に Merck 製 Digitoxin

第1表 モルモットに対する Digitoxin 致死量に及ぼす Ca 及び K の影響

	動物 (No.)	日/月 (1954)	体 重 (g)	性 別	心停止 時間 (分)	注射回数及び 1回注射量 (cc)	注 射 量		致 死 量	
							全 量 (cc)	cc/100 g	全 量 (mg)	mg/100 g
対 照	41	10/X	810	♀	48	10×0.9	9.0	1.111	0.900	0.1111
	43	10/X	760	♂	37	8×0.9	7.2	0.947	0.720	0.0947
	45	11/X	480	♂	56	12×0.4	4.8	1.000	0.480	0.1000
	47	13/X	370	♂	48	10×0.4	4.0	1.081	0.400	0.1081
	48	13/X	610	♀	62	12×0.6	7.2	1.181	0.720	0.1181
	平 均		600		50		6.4	1.064	0.640	0.1064
Ca と 併 用	46	11/X	390	♀	48	10×0.3	3.00	0.769	0.300	0.0769
	64	25/X	330	♀	37	8×0.25	2.00	0.606	0.200	0.0606
	65	28/X	350	♂	58	12×0.25	3.00	0.857	0.300	0.0857
	70	11/XI	280	♀	44	9×0.25	2.25	0.804	0.225	0.0804
	71	12/XI	350	♂	37	8×0.3	2.40	0.686	0.240	0.0686
	72	12/XI	430	♂	53	11×0.3	3.30	0.767	0.330	0.0767
	76	17/XI	560	♀	58	12×0.45	5.40	0.964	0.540	0.0964
	77	18/XI	750	♀	48	10×0.6	6.00	0.800	0.600	0.0800
	78	19/XI	360	♀	53	11×0.26	2.86	0.794	0.286	0.0794
	79	20/XI	780	♂	43	9×0.6	5.40	0.692	0.540	0.0692
	平 均		460		48		3.56	0.774	0.356	0.0774
K と 併 用	42	10/X	350	♂	48	10×0.35	3.50	1.000	0.350	0.1000
	52	18/X	460	♂	87	16×0.45	7.20	1.566	0.720	0.1566
	53	18/X	470	♂	57	12×0.47	5.64	1.200	0.564	0.1200
	54	19/X	350	♂	77	14×0.4	5.60	1.600	0.560	0.1600
	55	19/X	310	♀	54	11×0.4	4.40	1.419	0.440	0.1419
	56	19/X	350	♂	43	9×0.4	3.60	1.029	0.360	0.1029
	57	20/X	380	♀	52	11×0.45	4.95	1.303	0.495	0.1303
	58	20/X	330	♂	47	10×0.4	4.00	1.212	0.400	0.1212
	73	12/XI	450	♂	34	7×0.55	3.85	0.856	0.385	0.0856
	74	16/XI	600	♀	58	12×0.6	7.20	1.200	0.720	0.1200
	平 均		400		56		4.99	1.239	0.499	0.1239

を用い、そのアルコール溶液を CaCl_2 (0.8%) と NaCl (0.58%) とを含んだ塩類液で稀釈するか、または KCl (0.58%) と NaCl (0.45%) とを含んだ塩類溶液で稀釈して被検液を作った。この実験では稀釈に用いた塩類溶液はほぼ等張であり、しかもその内には NaCl が含まれている。対照としては 0.9% NaCl 溶液で稀釈したものを用いた。得られた成績は第1表及び第2図に示してある。即ち Digitoxin 致死量は対照では5例平均が 0.106 ± 0.009 mg/100 g (0.095~0.118 mg/100 g) であるのに対し、 CaCl_2 の併用実験では 10

例平均が 0.077 ± 0.010 mg/100 g (0.061~0.096 mg/100 g) となり、また KCl の併用実験では 0.124 ± 0.075 mg/100 g (0.086~0.160 mg/100 g) となつた。これ等の Digitoxin 致死量を対照値に対する百分比で示すと、 CaCl_2 併用群では 72.6%, KCl 併用群では 117.0% となつた。即ち Digitoxin 致死量は CaCl_2 によつて 27.4% 減少し、 KCl によつては 17% の増大を示したのである。

B. 猫における実験

Merck 製 Digitoxin のアルコール溶液を等張塩類液で

第2表 猫に対する Digitoxin 致死量に及ぼす Ca 及び K の影響

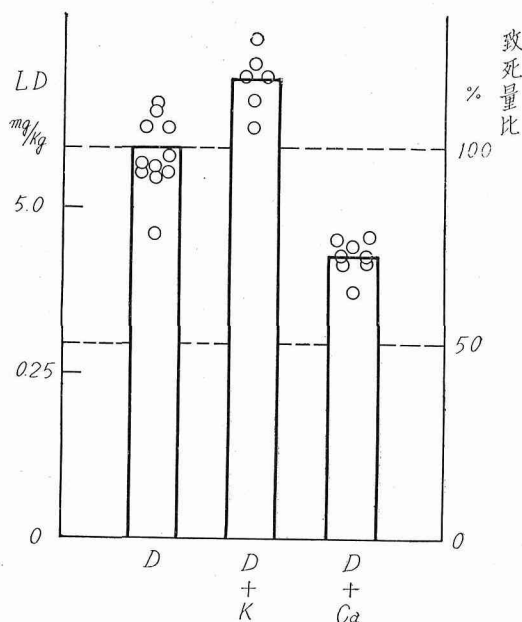
	動物 (No.)	日/月 (1955)	体 重 (kg)	性 別	心停止 時間 (分)	注射回数及び 1回注射量 (cc)	注 射 量		致 死 量	
							全 量 (cc)	cc/kg	全 量 (mg)	mg/kg
対 照	44	11/ I	3.0	♂	47	10×1.7	17.0	5.67	1.70	0.567
	45	12/ I	3.0	♂	52	11×1.7	17.0	6.23	1.70	0.623
	52	14/ I	3.2	♂	49	10×1.8	18.0	5.63	1.80	0.563
	54	17/ I	2.9	♂	48	10×1.6	16.0	5.52	1.60	0.552
	57	17/ I	2.2	♀	47	10×1.2	12.0	5.45	1.20	0.545
	64	19/ I	2.0	♀	52	11×1.2	12.0	6.60	1.20	0.660
	65	20/ I	2.9	♂	48	10×1.6	16.0	5.52	1.60	0.552
	66	20/ I	2.3	♀	57	12×1.2	14.4	6.26	1.44	0.626
	67	21/ I	2.4	♂	57	12×1.3	15.6	6.50	1.56	0.650
	68	21/ I	2.6	♀	38	8×1.5	12.0	4.62	1.20	0.462
	69	21/ I	2.6	♂	49	10×1.5	15.0	5.77	1.50	0.577
平 均			2.6		49		15.0	5.80	1.50	0.580
Ca と 併 用	42	11/ I	2.6	♂	53	11×1.0	11.0	4.23	1.10	0.423
	46	12/ I	2.4	♂	43	9×1.0	9.0	3.75	0.90	0.375
	53	14/ I	3.1	♂	52	11×1.3	14.3	4.61	1.43	0.461
	35	17/ I	2.1	♂	44	9×1.0	9.0	4.29	0.90	0.429
	56	17/ I	2.9	♀	53	11×1.2	13.2	4.55	1.32	0.455
	60	18/ I	3.1	♂	48	10×1.3	13.0	4.19	1.30	0.419
	61	18/ I	2.5	♀	53	11×1.0	11.0	4.40	1.10	0.440
	62	19/ I	2.1	♀	47	10×0.9	9.0	4.29	0.90	0.429
平 均			2.6		49		11.2	4.29	1.12	0.429
K と 併 用	47	11/ I	2.6	♀	42	9×2.0	18.0	6.92	1.80	0.692
	48	12/ I	3.2	♂	48	10×2.5	25.0	7.81	2.50	0.781
	49	13/ I	2.9	♂	42	9×2.0	18.0	6.21	1.80	0.621
	50	14/ I	2.5	♂	44	9×2.0	18.0	7.20	1.80	0.720
	51	14/ I	2.3	♀	42	9×1.7	15.3	6.65	1.53	0.665
	59	18/ I	2.9	♀	47	10×2.0	20.0	6.95	2.00	0.690
平 均			2.5		43		19.1	6.95	1.91	0.695

稀釈したものを猫に注射して致死量を測定した。その成績は第2表及び第3図に示す如くである。即ち Digitoxin 致死量は対照 11 例の平均が 0.58 ± 0.057 mg/kg (0.462~0.660 mg/kg) であるのに対し、CaCl₂ 併用群では 8 例平均が 0.429 ± 0.026 mg/kg (0.375~0.461 mg/kg) となり、KCl 併用群では 6 例平均が 0.695 ± 0.170 mg/kg (0.621~0.781 mg/kg) となつた。対照の致死量に対する百分比で示すと、CaCl₂ 併用時の致死量は 74% で KCl 併用時には 119.8% となつた。即ち Digitoxin 致死量が Ca によつて 26% 減じ、K に

よつて 19.8% 増したことになる。

総 括 考 按

モルモット及び猫の Digitoxin に対する抵抗は Ca によつて減じ、K によつて増強されることはわれわれの実験から明かである。そして Ca 併用時と K 併用時とでは Digitoxin 致死量はモルモットでは 1:1.6 となり、猫では 1:1.4 となつていた。Billigheimer⁷⁾ は Ca によつて Digitoxin 作用が増強されることを、人間について証明し、Gold &



第3図 Ca 及び K の Digitoxin 致死量に及ぼす影響 (猫)

D: Digitoxin in 0.9% NaCl solution.

D+K: Digitoxin in isotonic solution containing KCl (0.58%) and NaCl (0.45%).

D+Ca: Digitoxin in isotonic solution containing CaCl_2 (0.8%) and NaCl (0.45%).

Edwards⁸⁾等は過Ca血を起した犬においては少量のOuabainによつて心室性不整脈が起り同時にその致死量も減ずることを報告しており, Sapeika²⁰⁾は四醋酸エチレンジアミン (EDTA) の注射によつて血清Caを減ずるとDigitalisに対する抵抗を増すことを報告した。特にBower & Mengle²²⁾がDigitalis治療患者がCaの静脈内注射によつて急死したとの報告はDigitalisとCaとの協力に重要な根拠を与えるものである。

しかしここに一つ看過し得ない実験がある。それは, Nahum & Hoff¹⁷⁾の実験である。彼等は家兎に0.5~0.75猫単位のDigifolineを皮下注射し18h後にCa注射を行う実験と, この量のDigifoline注射に加えて翌日再び0.25猫単位の注射を行つてからCa注射を行う実験とから, Caに対する家兎の反応がDigifolineによつて少しも強まらないことを報告した。しかしこの成績はGold & Kwit²¹⁾によつて反駁された。即ち彼等は家兎のDigitalisに対する抵抗は猫に比して極めて強大で且つそれを排泄する能力は大であつて, 0.5~0.75猫単位は家兎の致死量の6~9%に過ぎず, またその量は注射後8h後には完全に排泄されてしまつており, さらに0.25猫単位は家兎致死量の僅に3

%にしかない, ということを証明したのである。われわれが, 肉食動物たる猫と草食動物たるモルモットについて, Digitoxin致死量がCaによつて著明に減少することを証明し得たことは, Digitalisの毒性がCaによつて増加することを如実に示したものと考えられる。既に宮沢等³¹⁾の報告した如く, Caの心臓作用がDigitoxin作用と全く同一で無いことは明かではあるが, しかしその両者の間にはLoewi¹⁾のいうのとは別な意味で協力し合う面があるものと考えられる。

KによるDigitalis作用の抑制については殆ど意見が一致している。特にDigitalisによる心室性期外収縮がK適用によつて除去し得^{26), 27), 32)}, Digitalis中毒に起因する所のブロックを伴つた心房性速脈に対してもK適用は有効であり³⁵⁾, 逆にK喪失によつてDigitalis中毒が促される³³⁾⁻³⁵⁾等の実験的並びに臨床的所見は重要である。またHazard & Hazard³⁰⁾が最近モルモットに対するDigitalineの致死量がKClのみならず碳酸カリまたはクエン酸カリによつても増加することを報告したが, この報告は私の成績と最も関係の深いものである。

結 論

モルモット及び猫に対するDigitoxinの静脈内致死量は, CaCl_2 の併用によつて著明に減じ, KClの併用によつて著明に増加する。即ち血液内Ca濃度の増加はDigitoxinに対する抵抗を減じ, K濃度の増加は抵抗を増すことは確かである。
(昭和31. 3. 13 受付)

文 献

- 1) Loewi, O.: Münch. med. Wschr. **64**, 1003 (1917); Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **82**, 131; **83**, 366 (1918).
- 2) Loewi, O.: Pflügers Arch. **198**, 359 (1923).
- 3) Zondek, S.G.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **88**, 158 (1920).
- 4) Brann, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **94**, 222 (1922).
- 5) Schoen, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **96**, 158 (1923).
- 6) Tominaga, I.: Folia jap. Pharmacol. **1**, 1 (1925).
- 7) Billigheimer, E.: Z. klin. Med. **100**, 411 (1924); Klin. Wschr. **8**, 724 (1929).
- 8) Gold, H. & Edwards, D.J.: Am. Heart J. **3**, 45 (1927); J. Pharmacol. & Exper. Therap. **31**, 214 (1927).
- 9) Billigheimer, E.: Klin. Wschr. **1**, 257 (1922).
- 10) Geiger, E. & Jarisch, A.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **94**, 52 (1922).

- 11) Hoffmann, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **96**, 105 (1923).
- 12) Grünwald, H.F.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **97**, 156 (1923).
- 13) Handovsky, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **97**, 171 (1923).
- 14) Eismayer, G. & Quinke, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **141**, 164 (1929).
- 15) Nyiri, W. & Du Bois, L.: J. Pharmacol. & Exp. Therap. **39**, 111 (1930).
- 16) Fischer, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **130**, 111; 194 (1928).
- 17) Nahum, L. H. & Hoff, H. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **36**, 860 (1937).
- 18) Schuntermann, C. E.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **165**, 185 (1932).
- 19) Liebermann, A. L.: J. Pharmacol. & Exp. Therap. **47**, 183 (1933).
- 20) Berliner, K.: Am. Heart J. **8**, 548 (1933).
- 21) Gold, H. & Kwit, N.: Science **86**, 330 (1937).
- 22) Bower, J. O. & Mengle, H. A.: J. A. M. A. **106**, 1151 (1936).
- 23) Blumenfeld, S. & Loewi, O.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **83**, 96 (1945).
- 24) Krantz, J. C. & Carr, C. J.: Pharmacological Principles of Medical Practice 3rd ed. **817** (1954).
- 25) Sapeika, N.: Arch. intern. Pharmacodyn. **97**, 373 (1954).
- 26) Clark, A. J.: Proc. Roy. Soc. Med. **5**, 181 (1912).
- 27) Sampson, J. J. & Anderson, F. M.: J. Am. Med. Assoc. **99**, 2257 (1932).
- 28) Sampson, J. J., Alberton, E. C. & Kondo, B.: Am. Heart J. **26**, 164 (1943).
- 29) Friedman, M. & Bine, R.: Am. J. Med. Sci. **214**, 633 (1947).
- 30) Hazard, R. & Hazard, J.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **146**, 832 (1953).
- 31) 宮沢・水上・藤野・篠原・田辺: 札幌医誌 **8**, 1 (1955).
- 32) Enselberg, C., Simmons, H. G. & Mintz, A. A.: Am. Heart J. **39**, 713 (1950).
- 33) Lown, B., Saltzberg, H., Enselberg, C. & Weston, R. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **76**, 797 (1951).
- 34) Lown, B., Weller, J. M., Wyatt, N., Hoigne, R. & Merrill, J. P.: J. Clin. Invest. **31**, 648 (1952).
- 35) Lown, B., Wyatt, N. F., Crocker, A. T., Goodale, W. T. & Levine, S. A.: Am. Heart J. **45**, 589 (1953).

Summary

The lethal dose of digitoxin was determined with the injection method in guinea pigs and cats. The test solution was prepared by dissolving an alcoholic solution of digitoxin in an isotonic salt solution containing 0.8% CaCl_2 or 0.58% KCl.

When CaCl_2 was added, the lethal dose of digitoxin decreased markedly as compared to the lethal dose in control animals and the decreasing rate was at 27.4% in guinea pigs and 26% in cats. On the other hand, when KCl was added, the lethal dose of digitoxin increased and the rate of increase in lethal dose was at 17% in guinea pigs and 19.8% in cats.

From the above results, it was ascertained that CaCl_2 increases the toxicity of digitoxin while KCl decreases the same.

(Received Mar. 13, 1956)